

阿奇霉素不良反应/不良事件分析报告*

【作者】 张俊¹ 王春婷² 纪立伟³ 梁雁⁴ 杜晓曦²

- 1 北京市药品不良反应监测中心药品监测科 (北京 100024)
- 2 国家药品不良反应监测中心 ADR 处 (北京 100045)
- 3 卫生部北京医院药学部 (北京 100730)
- 4 北京大学第一人民医院药剂科 (北京 100034)

【摘要】 目的 通过对全国范围内收集到的阿奇霉素相关不良反应/不良事件分析,为临床安全合理使用阿奇霉素提高依据。方法 对 2006 年 1 月 1 日至 2006 年 6 月 30 日期间国家药品不良反应监测中心收集到的阿奇霉素相关不良反应/事件报告进行回顾性分析。结果 统计期间内,全国共收到 3572 份阿奇霉素相关不良反应/事件报告。不良反应有如下特点:87.23%发生于静脉滴注;94.57%的用药原因为治疗细菌感染;临床表现以胃肠系统损害及皮肤和附件损害为多见。结论 合理使用阿奇霉素可以减少其不良反应/事件的发生,建议临床在使用时,要严格掌握其临床适应证。

【关键词】 阿奇霉素; 不良反应/事件; 分析

【中图分类号】 R978.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-03-0042-05

阿奇霉素为大环内酯类抗生素,通过阻碍细菌转肽过程,抑制细菌蛋白质的合成。临床主要用于敏感微生物所致的呼吸道、皮肤和软组织感染。由于其抗菌疗效确切,近年来在国内得到了广泛应用。随着临床应用范围的逐渐扩大,其药品不良反应(adverse drug reaction,ADR)屡见报道,并且呈多样化趋势,甚至引起死亡。本文对国家药品不良反应监测数据库 2006 年上半年收集的 3572 例阿奇霉素引起的不良反应/不良事件(adverse drug event,ADE)报道进行了回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以阿奇霉素为关键词,系统查询国家药品不良反应监测数据库,检索得到 2006 年 1 月至 6 月 ADR/ADE 报告病例数总共为 3572 例。对每个报

道,提取下面信息,并做统计分析:性别、年龄、药品剂型和剂量、给药途径、不良反应发生时间、类型、临床表现及转归。

1.2 分析方法

将收集的 ADR/ADE 报告进行归类 and 统计分析。ADR/ADE 临床表现分型方法按照 WHO 药品不良反应分型方法进行分类^[1]。

2 结果

2.1 一般情况

本次研究收集到 3572 例阿奇霉素引起的 ADR/ADE 报告中,男性 1948 例,平均年龄(26.32 ± 24.00)岁,12 例年龄不详;女性 1624 例,平均年龄(29.29 ± 21.48)岁,6 例年龄不详。年龄最大 106.79 岁,最小 1 个月,具体情况见表 1。汉族 3524 例,少数民族 48 例。

表 1 阿奇霉素引起 ADR/ADE 的年龄分布

年龄(岁)	0~10	11~20	21~30	31~40	41~50	51~60	61~70	71~80	81~90	>90	年龄不详
例数(n)	1195	359	480	504	356	253	187	160	51	9	18
比例(%)	33.45	10.05	13.44	14.11	9.97	7.08	5.24	4.48	1.43	0.25	0.50

* 基金项目:国家科技支撑计划课题(2006BAI14B04)

既往有药物过敏史 233 例,占 6.52%;无药物过敏史 1822 例,占 51.01%;不详 1517 例,占 42.47%。有家族药物不良反应史 73 例,占 2.04%;无家族药物不良反应史 1604 例,占 44.90%;不详 1895 例,占 53.05%。

2.2 用药方法

451 例为口服给药,制剂包括颗粒剂、分散片、胶囊剂、散剂、干混悬剂和糖浆剂;3116 例为静脉滴注;5 例为肌内注射,不良反应/不良事件发生分别占 12.63%、87.23% 和 0.14%。

2.3 用药原因

用药原因以治疗细菌感染为主,有 3378 例,占 94.57%;其次为预防用药,有 129 例,占 3.61%;治疗病毒感染性疾病 19 例,占 0.53%;治疗结核 3 例,占 0.08%;原因不详者 43 例,占 1.20%。

2.4 ADR/ADE 临床表现

ADR/ADE 以胃肠系统损害及皮肤和附件损害较为多见,分别占 43.9% 及 23.7%。其他 ADR/ADE 临床表现详细情况参见表 2。

2.5 发生时间

使用阿奇霉素出现 ADR/ADE 的时间不尽相同,短者数秒钟即可出现。注射剂患者有 393 例再次使用致敏药物。使用阿奇霉素口服剂型患者有 143 例再次使用致敏药物。138 例报表质量差,时间有出入。见表 3。

2.6 严重 ADR/ADE

本次研究中属严重 ADR/ADE 有 69 例次,占 1.93% (69/3572),其中男性 26 例,女性 43 例。69 例中除 2 例年龄不详外,年龄中位数是 34.7 岁(最小出生仅 111 d,最大 82 岁)。小于 10 岁的患儿有 17 例,占 24.64%。5 例患者有明确药敏史者。69 例中经静脉给药 62 例,口服给药 7 例。

严重不良反应以过敏反应为主,占 88.6%。在过敏反应中,有 28 例次为过敏性休克,占过敏反应的 45.2%。见表 4。

69 例中有 54 例是在首次用药后出现。28 例过敏性休克的潜伏期见表 5。经及时停药并给予

治疗,有 44 例治愈,21 例好转,2 例留有后遗症,2 例死亡。经国家药品不良反应监测中心评价,ADR/ADE 与阿奇霉素很可能相关 16 例,可能相关 51 例,无法评价 2 例。

典型病例有 2;1 例为出生 111 d 的男婴因小儿肺炎给予阿奇霉素注射液缓慢静脉滴注,大约 10min,液体输入量约 30 mL 时,患儿出现呼吸困难,面色苍白,大汗淋漓,四肢冰冷症状,进而心跳停止,初步诊断为阿奇霉素注射液引起的过敏反应。立即停止输液,平卧,吸氧,按过敏性休克进行

表 2 阿奇霉素 ADR/ADE 的分类及临床表现

分类	临床表现	例次(n)	百分比(%)
消化系统	恶心、呕吐、腹痛、腹泻、	1897	43.9
	腹胀、肝功能异常、呕吐		
皮肤及附件	皮疹、瘙痒、潮红、血管 神经性水肿、脱发	1024	23.7
神经系统	头晕、头痛、嗜睡、攻击 性反应、神经质、焦虑不 安、忧虑、嗜睡、头晕、眩 晕、惊厥、多动	353	8.2
注射部位	疼痛	336	7.8
过敏反应	面色苍白、呼吸困难、憋 气、胸闷、口唇发绀、皮 肤发绀、全身大汗、血压 下降、意识丧失、寒战、 发热、休克、支气管痉 挛、喉头水肿	392	9.1
心血管系统	心律失常、室性心动过 速、血压波动	161	3.7
呼吸系统	呼吸困难、咽喉肿胀、刺 激性咳嗽、哮喘	58	1.3
听力、味觉	听力损害、听力丧失、耳 鸣和(或)耳聋	27	0.6
实验室检查	血小板减少、血清氨基 转移酶、肌酐、乳酸脱氢 酶、胆红素及碱性磷酸 酶升高、白细胞、中性粒 细胞及血小板计数减 少、白细胞减少	15	0.3
泌尿生殖系统	肾功能异常	12	0.3
其他	痉挛、乏力、面部麻痹、 睾丸痛、视物模糊、体温 偏低、大小便失禁、腰 痛、眼睑下垂、低血糖抽 搐、嗜睡、关节痛	51	1.2
总计		4326	100

表 3 阿奇霉素出现 ADR/ADE 的时间及例数

		首次注射					累积用药后出现	
	无具体时间	首次注射中	<10min	<1h	>1h	<4h		>4h
注射剂(n)	1199	956	373			158	41	393
口服剂(n)	171			67	71			143

表 4 严重 ADR/ADE 的分类及临床表现

分类	临床表现	例次
过敏反应	面色苍白,呼吸困难,憋气,胸闷,口唇	62
	发绀,皮肤发绀,全身大汗,血压下降,	
	意识丧失,皮疹	
消化系统损害	肝功能异常,上腹绞痛,呕吐	5
泌尿系统损害	肾功能异常	2
血液系统损害	血小板减少	1
总计		70

表 5 28 例过敏性休克的潜伏期

时间(min)	例数	时间	例数
1	2	30min	1
2	1	60min	1
5	3	输液过程中	7
10	4	>24h	2
15	3	描述不详	3
20	1		
总计			14

抢救,20 min 后患儿皮肤颜色逐渐恢复正常,呼吸困难症状缓解,病情逐渐稳定;另 1 例为 5 岁女童,咳嗽伴气喘 5d,T37℃,双肺呼吸音粗,均可及少许干性啰音,诊断为支气管肺炎,给予阿奇霉素静脉滴注,给药 10 min 后患儿口诉上腹不适,疼痛,输液将结束时,患儿突然昏厥,口唇发绀,呼吸急促,

呼吸每分钟 22 次,心率每分钟 120 次,面部出现略高出皮肤的团块。当即停止输液,用地塞米松注射液、10% 葡萄糖酸钙注射液静脉滴注,吸氧等对症、支持治疗,约 10 min 后患儿意识清晰。

2.7 报表质量评价

3572 份报表的填写质量参差不齐。有些报表中 ADR/ADE 的症状、体征及处理情况描述过于简单。如有些报表缺乏临床检验数据、缺少 ADR/ADE 术语或描述;有些报告未进一步记录 ADR/ADE 的治疗及转归情况。有些报表对转归和对原患疾病的影响未作记录。

经过分析,除外描述不详的情况,至少有 280 份报表存在错误。错误原因包括:剂型、给药途径、剂量、时间描述等有前后矛盾等。其中有 52 份报表给药途径填写错误。有 32 份报表阿奇霉素不应填入 ADR/ADE 报表的并用药栏目,而应填入可疑药物栏目。

3 讨论

阿奇霉素是红霉素结构修饰得到的 15 环含氮大环内酯类药物,通过抑制核糖体 50S 亚基蛋白质的合成而达到抗菌作用。对泌尿生殖系统常见致病菌,沙眼衣原体及解脲支原体均有活性,并且对非典型肺炎的肺炎支原体及肺炎衣原体也有抑菌活性。适用于敏感菌所致呼吸道感染、皮肤和软组织感染、沙眼衣原体或非耐药性淋球菌所致单纯生殖器感染等。到目前为止我国有阿奇霉素、门冬氨酸阿奇霉素、乳糖酸阿奇霉素、硫酸阿奇霉素等 7 种原料。口服剂型有颗粒剂、分散片、胶囊剂、散剂、干混悬剂和糖浆剂。静脉注射有粉

针剂、注射液、葡萄糖注射液、氯化钠注射液等不同剂型。

3.1 年龄

从 3572 例病例来看,发生 ADR/ADE 的阿奇霉素制剂涵盖了阿奇霉素、门冬氨酸阿奇霉素等各种原料和剂型。该药作为一种长效抗生素,口服后迅速吸收,生物利用度为 37%。在体内分布广泛,在各组织内浓度可达同期血液浓度的 10~100 倍。本品单剂给药后的血消除半衰期($t_{1/2}$)为 35~48h,50% 以上以原形经胆道排出,给药后 72h 内约 4.5% 以原形经尿排出。组织半衰期更长达 68~76h,所以有明显的抗菌后效应^[2-3]。

此次检索得到的 3572 例报告中 0~10 岁的儿童发生 ADR/ADE 的比例最高,占 33.45%。其中最小的为仅出生 1 d 的新生儿。严重不良反应中 0~10 岁年龄段占 24.64%。据何秋月等^[4]报道,10 岁以下儿童应用阿奇霉素 ADR 的发生率可达 22.1%。这是由于儿童处于生长发育阶段,药物代谢的主要器官肝脏,新生儿约占全身体重的 40.0%,(成人只占 2.0%),但药物代谢酶活性则延迟成熟^[5],这一切都直接影响到药物在体内吸收、分布、代谢、排泄。一项涉及 7 个国家 17 个前瞻性儿童 ADR 观察报告的 Meta 分析显示,有 2.09% 的患儿因 ADR 而住院,而这其中有 39.3% 危及生命;住院患儿中,ADR 发生率为 9.53%,其中 12.29% 为严重 ADR;门诊患儿 ADR 发生率为 1.46%。由此可见,儿童 ADR 已是全世界的公共卫生问题。医生在为患儿用药时应考虑到儿童与成人的差异,严格按照儿童的体重、体表面积或年龄来制定用药方案,确保儿童用药安全。

3.2 ADR/ADE 与给药方式的关系

3572 例报告中静脉制剂产生的 ADR/ADE 占 87.23%,69 例严重病例报表中静脉制剂所致占 89.9%,均明显高于口服制剂。这可能与静脉用药吸收快有关,另外滴注速度过快,药物刺激血管可导致静脉炎发生。近年来,通过静脉滴注方式给药

的人数在不断增加。由上述数据可以看出,ADR/ADE 很多是在静脉给药时出现,WHO 也将注射液人均用药次数作为评定合理用药的重要指标之一,因此,建议临床用药时,在不影响治疗效果的前提下可以口服不肌内注射,可以肌内注射不静脉滴注,因病情需要必须使用静脉制剂的则应严格控制其输液速度。

3.3 ADR/ADE 的分类和临床表现

阿奇霉素的 ADR/ADE 可以累及全身各个系统。3572 例病例中,主要表现为消化系统损害。其次还有皮肤及附件系统损害、神经系统损害及注射部位反应、过敏反应(休克、支气管痉挛、喉头水肿)、循环系统损害及泌尿生殖系统损害。通过此次回顾性分析,还发现了一些阿奇霉素说明书上没有提及的新的 ADR/ADE。如全身性损害中的过敏性休克、痉挛、乏力、面部麻痹、睾丸痛、视物模糊、体温偏低、大小便失禁、腰痛、眼睑下垂、低血糖、抽搐、嗜睡、关节痛等。

3.4 严重 ADR/ADE

在 69 例阿奇霉素所致严重 ADR/ADE 中,过敏反应居首位,占 88.6%。其中过敏性休克 28 例,占 45.2%。69 例中有 78.3% 是在首次用药的过程中出现。29 例过敏性休克有 23 例(占 82.1%)是在首次用药过程中出现,其中 ≤ 30 min 出现症状者有 15 例(占 53.6%)。王小群等^[6]报道,阿奇霉素所致过敏性休克有 67.5% 出现在用药后 0~30 min。由于我们所收集的资料中有 7 例是在用药过程中出现过敏性休克,未具体写明时间,无法进行细分,可能是与文献报道稍有差别的原因。经积极抢救对症治疗,2 例死亡,2 例留有后遗症,其余均治愈或好转。

近年来有关阿奇霉素致过敏性休克的报道较多。对于其发生机制张国欣等^[7]认为,阿奇霉素为甲基红霉素,除含红霉素碱基外,还含酸根、硬脂酸、乳酸糖、十二烷基硫酸等,若在阿奇霉素生产工艺中没有完全去除这些具有致敏性的杂质,这些杂质就会成为重要的过敏原,引起

过敏反应。此外有动物实验显示^[8],小鼠对阿奇霉素的急性毒性反应表现为两耳苍白、呼吸急促或困难、四肢痉挛、惊厥等,与临床过敏性休克的某些症状相似,其毒性强度、死亡速度和死亡率均与剂量呈正相关。

对 2 例应用阿奇霉素致过敏性休克死亡患者尸检发现^[9],1 例患者喉头高度水肿及肺水肿表现,气管内充满粉红色泡沫样液体。病理组织学显微镜下所见喉黏膜水肿,黏膜下层大量嗜酸性粒细胞浸润,脾脏被膜下多量嗜酸性粒细胞浸润,急性肺水肿、脑水肿、肾间质水肿,肺间质、肾间质及小肠黏膜下层见大量嗜酸性粒细胞浸润。1 例患者四肢末梢青紫,喉头中度水肿,明显肺水肿。病理组织中显微镜下所见:喉黏膜水肿,黏膜下层大量嗜酸性粒细胞浸润,肺间质、肾间质水肿,小肠黏膜下层、脾被膜下层、肺间质及肾间质大量嗜酸性粒细胞浸润,尤以小肠黏膜下层为甚。

由上述数据和病例可见,阿奇霉素引起的过敏性休克与青霉素引起的过敏性休克一样具有严重的危害性,如抢救不及时可引起死亡。

3.5 报表存在质量问题

出现诸多报表质量问题的原因可能与某些医务人员对药品 ADR/ADE 知识及其监测的意义不甚理解,对它们的定义、因果关系评价或对某些药品的 ADR/ADE 类型等也缺乏应有的认识,或者没有机会进行随访,不能跟踪治疗结果有关。上述的报表缺项给上级监测机构进一步深入评价 ADR/ADE 造成困难。

3.6 合理用药建议

合理使用阿奇霉素可以减少其 ADR/ADE 的发生。建议在使用时应当严格掌握其临床适应证。由于静脉制剂的不良反应明显高于口服制剂。建议除非病情需要,尽量使用口服制剂。在输液室应备好抢救过敏性休克的急救药品和设备。以下建议供临床医生参考:①用药前要仔细了解病人既往阿奇霉素及其他大环内酯类抗

生素用药史和过敏史,有无其他药物过敏史和家族过敏史,是否过敏性体质等。对有阿奇霉素及其他大环内酯类过敏史者应禁用,有其他易感因素的病人应尽量避免使用。②用药过程中,严格控制药物浓度和滴注速度,以防因浓度过高或滴注速度过快导致不良反应发生。对首次使用者,开始滴速可在每分钟 10 滴左右。观察 6~7min,如无不良反应发生,可改为正常滴速。一般每 100 mL 阿奇霉素静脉滴注时间不少于 60 min,约每分钟 30 滴。滴注浓度不得 $> 2.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。给药开始后的 30 min 内,应密切观察病人用药反应和病情变化。③静脉输注完毕,应让病人留观 30 min,无异常反应方可离去。告知患者在用药过程中如有不适,应立即告知医护人员,以便及时采取相应措施。一旦出现过敏反应,应立即停药并予抗过敏治疗,必要时作好抢救准备。④治疗期间,若患者出现腹泻症状,应考虑是否有伪膜性肠炎发生。如果诊断确定,应采取相应治疗措施,如维持水、电解质平衡,补充蛋白质等。

【参考文献】

- [1] 国家药品不良反应监测中心,国家食品药品监督管理局药品评价中心.药品不良反应术语集[M].北京:中国医药科技出版社,2003.
- [2] 国家药典委员会.临床用药须知.中国药典临床用药须知:化学药和生物制品卷[M].北京:人民卫生出版社,2005:541.
- [3] 董宗祈.大环内酯类抗生素研究进展及在儿科中的临床应用[J].中国实用儿科杂志,1999,14:235-236.
- [4] 何秋月,徐海燕.104 例阿奇霉素不良反应分析[J].国际医药卫生导报,2007,13:61-64.
- [5] 孙忠实,朱珠.提高儿童用药安全性的警戒[J].中国药物警戒,2004,1:28-30.
- [6] 王小群,麦毅忠,莫思琪,等.38 例阿奇霉素制剂过敏性休克文献分析[J].海峡药学,2008,20:641.
- [7] 张国欣,张云明,王新华.1 例阿奇霉素致过敏性休克的临床启示[J].中国急救医学,2006,26:880.
- [8] 高允生,朱玉云,赵晓民,等.乳糖酸阿奇霉素对小鼠的急性毒性研究[J].泰山医学院学报,2002,23:96-97.
- [9] 崔佰君,卢英强,于广池,等.1 阿奇霉素致过敏性休克死亡 2 例[J].中国法医学杂志,2004,19:1731.